



PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: GWO-BIN LEE ET. AL.

SERIAL NO.: 10/658,254

FILED: September 10, 2003

FOR: Integrated Analytical Biochip And Manufacturing
Method Thereof

GROUP ART UNIT: 2874

EXAMINER: Unassigned

ATTY. REFERENCE: LEEG3002/EM

COMMISSIONER OF PATENTS

P.O. Box 1450

Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

The below identified communication(s) or document(s) is(are) submitted in the above application or proceeding:

☒ Priority Document - Taiwanese Application No. 091122673

☒ Please debit or credit Deposit Account Number 02-0200 for any deficiency or surplus in connection with this communication.

☒ Small Entity Status is claimed.

☐

23364

CUSTOMER NUMBER

BACON & THOMAS, PLLC

625 Slaters Lane- Fourth Floor

Alexandria, Virginia 22314

(703) 683-0500

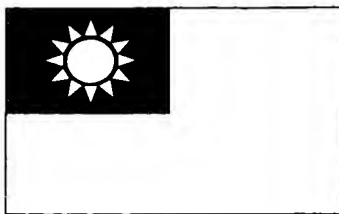
Date: April 9, 2004

Respectfully submitted,

Eugene Mar

Attorney for Applicant

Registration Number: 25,893



中華民國經濟部智慧財產局

INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE
MINISTRY OF ECONOMIC AFFAIRS
REPUBLIC OF CHINA

茲證明所附文件，係本局存檔中原申請案的副本，正確無訛，
其申請資料如下：

This is to certify that annexed is a true copy from the records of this
office of the application as originally filed which is identified hereunder:

申請日：西元 2002 年 10 月 01 日
Application Date

申請案號：091122673
Application No.

申請人：國立成功大學
Applicant(s)

局長
Director General

蔡練生

發文日期：西元 2003 年 9 月 18 日
Issue Date

發文字號：09220939420
Serial No.

申請日期：	案號：
類別：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	整合型之生物分析晶片及其製造方法
	英 文	
二、 發明人	姓 名 (中文)	1. 李國賓 2. 林哲信 3. 李佳言 4. 黃富駿
	姓 名 (英文)	1. Gwo-Bin Lee 2. Che-Hsin Lin 3. Chia-Yen Lee 4. Fu-Chun Huang
	國 籍	1. 中華民國 2. 中華民國 3. 中華民國 4. 中華民國
	住、居所	1. 台南市大學路一號國立成功大學工程科學系 2. 台南縣永康市南台街一號南台科技大學電機工程學系 3. 台南市大學路一號國立成功大學工程科學系 4. 台南市大學路一號國立成功大學工程科學系
三、 申請人	姓 名 (名稱) (中文)	1. 國立成功大學
	姓 名 (名稱) (英文)	1.
	國 籍	1. 中華民國
	住、居所 (事務所)	1. 台南市大學路一號
	代表人 姓 名 (中文)	1. 高強
	代表人 姓 名 (英文)	1.



申請日期：	案號：
類別：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人	姓 名 (中文)	5. 陳淑慧
	姓 名 (英文)	5. Shu-Hui Chen
	國 籍	5. 中華民國
	住、居所	5. 台南市大學路一號國立成功大學化學系
三、 申請人	姓 名 (名稱) (中文)	
	姓 名 (名稱) (英文)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代表人 姓 名 (中文)	
	代表人 姓 名 (英文)	



四、中文發明摘要 (發明之名稱：整合型之生物分析晶片及其製造方法)

本發明係提供一種整合型之生物分析晶片及其製造方法，主要係以快速且低成本的製程方式將聚合酶連鎖(Polymerase Chain Reaction, PCR)反應槽、毛細管電泳(Capillary Electrophoresis, CE)管道及光纖結構整合於同一晶片之上，可將DNA樣品於同一晶片上進行PCR放大，並立即導入毛細管電泳管道中分析，同時配合整合於晶片上之光纖結構進行線上(on-line)即時偵測，以從事快速、精確之生物樣品檢測及分析。

英文發明摘要 (發明之名稱：)



本案已向

國(地區)申請專利

申請日期

案號

主張優先權

無

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無

五、發明說明 (1)

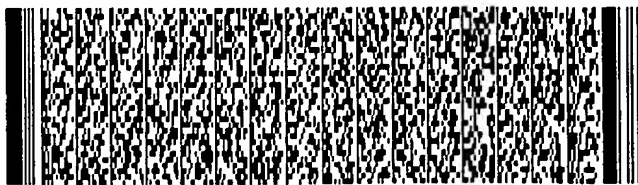
【發明之技術領域】

本發明係提供一種整合型之生物分析晶片及其製造方法，利用微機電系統製程在晶片中形成微型PCR反應槽、毛細管電泳管道及光纖結構，並同時製造出微型溫度偵測器、微型加熱器及電極，再與IC控制器結合，在晶片上形成整合型之生物檢測分析系統。

【發明背景】

利用PCR複製各種DNA已廣泛地被應用於生醫檢測之前處理過程上，其複製增加量可提高生醫檢測之靈敏度。傳統之PCR溫度循環器，係將樣本置於塑膠管中，放入大型PCR溫度循環器中，產生特定溫度、時間及次數之循環，複製出大量之DNA並進行後續檢測，以提高生醫檢測鑑別度。但是因為所需樣本量大，耗費時間往往都超過三小時；相反地，以微機電製程所製造的微型生醫晶片即可改善上述缺點。

將檢測前處理機構整合於晶片中乃是生物晶片發展之趨勢，此舉將除了可降低前處理成本、減少前處理耗費時間外，並可大幅降低樣本消耗量，但對於容積不及一微升(μL)之反應槽而言，欲製造成本低、耗能低、製程簡單、溫度上升/下降速率高及溫度穩定性佳的微型溫度控制系統是一大挑戰，係肇因於：半導體製程使用之矽晶片不具生物相容性，必須以耗時且昂貴之製程進行沉積與蝕刻；置於反應槽外部之溫度感測器與加熱器會形成極大的熱慣性，其溫度感測器之溫度值並非反應樣本實際溫度



五、發明說明 (2)

值，另外，因為反應槽壁的阻隔，造成加熱器與樣本的溫度梯度，無法產生即時且精確的溫度控制。

傳統之PCR後處理檢測方式是將複製後之DNA樣本取出再注入毛細管電泳管道(或其他檢測裝置)，以分離DNA並進行信號量測。但是當PCR樣本量減少到 $1\ \mu\text{L}$ 以下時，反覆的注射抽取動作往往導致樣本量的減少而影響檢測結果，因此實有必要將PCR及電泳管道整合在同一晶片之上。

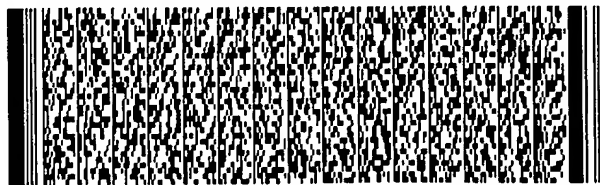
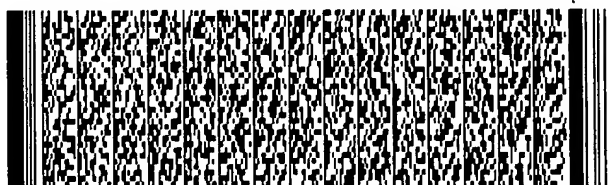
另外，在樣品偵測部分，傳統光學偵測方式尚有以下幾種不便之處：1. 光學偵測之對位極為複雜；2. 雷射光源需要定位，耗時費力；3. 傳統光學檢測儀器複雜且笨重。基於種種不便之處，造成傳統光學檢測儀器製造成本甚高，並不適合商業化之量產。

綜合習知DNA樣品檢測分析方法之各種弊端，如何發展一整合PCR反應槽、毛細管電泳管道及光學偵測系統之整合型生物晶片，係為一重要之課題。

【發明概述】

有鑑於習知微型晶片製造技術上的缺陷和弊病，本發明之目的為提供一種整合型之生物分析晶片及其製造方法，主要係應用於DNA之PCR反應、電泳分離及螢光分析。

本發明之主要目的係提供一種整合型之生物分析晶片，至少包含一微型反應槽，係裝置樣品以進行PCR反應之用；複數個微管道，係分離前述複製後之樣品之用；及一光纖結構，係作為偵測樣品訊號之用。



五、發明說明 (3)

前述微型反應槽至少包含：一微型加熱器，係提供樣品加熱之用；一微型溫度感測器，係偵測微型反應槽內樣品之溫度；及一電極，係提供電壓並以電滲透流將複製後之樣品推入微管道。

前述微型加熱器及微型溫度感測器係由電阻層構成，且前述電阻層係由金屬所製成，例如：Pt/Cr 或 Pt/Ti，但不限於上述組合。

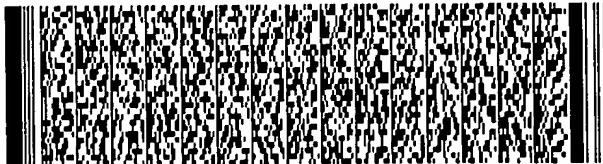
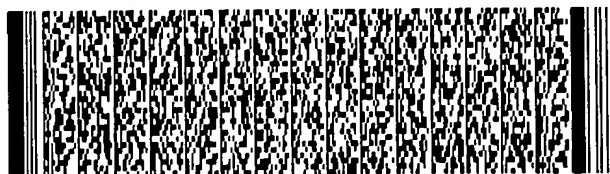
前述微型反應槽進一步包含一絕緣層，係隔離樣品與微型加熱器及微型溫度感測器，以避免短路；及一導電層，係作為電氣連接之用。

前述絕緣層係為聚亞醯胺 (polyimide) 或特氟隆 (Teflon)，或其他類似功能之材質。

前述導電層之金屬，例如：Au / Cr、Au / Ti、Ag / Cr、Ag / Ti、Al / Cr 或 Al / Ti，較佳係為 Au / Cr。

前述微管道之形狀可進行各種變化，例如：十字型微管道或雙十字型...等。

前述微型反應槽係藉由一IC控制器控制，以提供溫度控制之用。前述IC控制器主要包含：一濾波器 (filter)，係過濾微型溫度感測器輸出之訊號，以降低雜訊值，提高信號/雜訊 (S/N) 比值；一類比/數位訊號轉換器 (ADC)，係將類比訊號轉換為數位訊號；及一脈衝寬度調變器 (PWM)，係作為判讀溫度訊號，以調變微型加熱器電源脈衝寬度來控制溫度；且前述IC控制器係由一外部連接之操作面板控制。



五、發明說明 (4)

前述IC控制器係處理前述微型溫度感測器產生之訊號，並對微型加熱器進行控制，產生固定或特定溫度之變化。

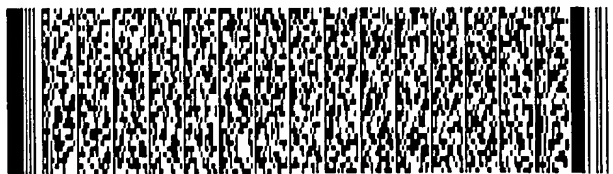
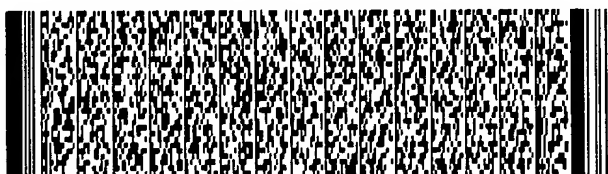
本發明之整合型生物晶片，係配合一電源供應器，以提供前述IC控制器電源，並透過IC控制器提供微型加熱器電源。另外，本發明係透過一獨立之電滲透流控制器控制電滲透流，以驅動微管道中之樣品進行電泳分離。前述IC控制器係可整合或外接於晶片底板上。

前述晶片底板材料係可為玻璃、石英或高分子材料，例如：壓克力 (PMMA)、聚碳酸酯 (PC) 或聚二甲矽氧烷 (PDMS)。

前述光纖結構至少包含：一光纖通道及光纖。前述光纖包括一光源光纖及一偵測光纖，光源光纖係連接一雷射光源，而偵測光纖則連接光偵測器。

前述光源光纖及偵測光纖係為多模光纖 (multi-mode fiber) 或單模光纖 (single-mode fiber)，其中較佳係為多模光纖。

本發明之另一目的係提供一種整合型之生物分析晶片之製造方法，至少包含下列步驟：提供一晶片底板；沉積金屬於前述晶片底板上作為電阻層；沉積金屬於前述晶片底板上作為導電層；塗佈絕緣層於前述晶片底板、電阻層及導電層之表面；提供一晶片夾板及一晶片上板；蝕刻微管道及光纖通道於前述晶片夾板及晶片上板；在前述晶片上板及夾板之特定位置鑽孔作為液體導入及流出之用；接



五、發明說明 (5)

合前述晶片夾板及晶片上板，形成微管道及光纖通道；將光纖放入前述光纖通道中並固定；最後，將晶片底板結合於前述已接合之晶片夾板下方，即可製成整合型生物分析晶片

前述光纖包含光源光纖及偵測光纖。

前述晶片上板、晶片夾板及晶片底板之材質係可為玻璃、石英或高分子材料，例如：壓克力 (PMMA)、聚碳酸酯 (PC) 或聚二甲矽氧烷 (PDMS)。

前述沉積金屬之方法係可使用蒸鍍法或濺鍍法。

前述電阻層係作為微型加熱器、微型溫度感測器及電極之用，且其使用之金屬，例如：Pt / Cr 或 Pt / Ti，較佳係為 Pt / Cr。前述電極層係作為微管道進行電泳電滲透流之電壓連結。

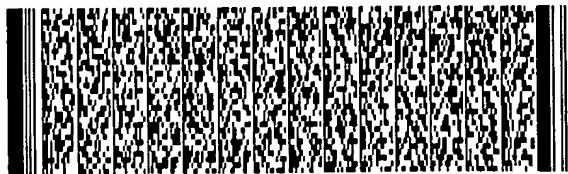
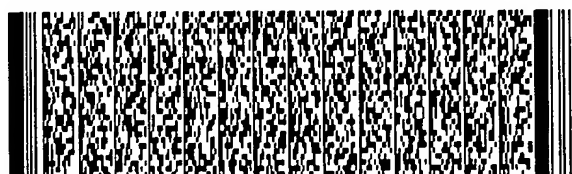
前述導電層之金屬，例如：Au / Cr、Au / Ti、Ag / Cr、Ag / Ti、Al / Cr 或 Al / Ti，較佳係為 Au / Cr。

前述絕緣層係為聚亞醯胺 (polyimide) 或特氟隆 (Teflon)，或其他類似功能之材質。

前述蝕刻方法係可使用濕式蝕刻法或乾式蝕刻法。

【主要元件符號對照說明】

10	---	微型反應槽
11	---	晶片底板
12	---	晶片夾板
13	---	晶片上板
20	---	微管道



五、發明說明 (6)

21、21'	---	孔洞
30	---	光纖結構
31	---	光纖通道
32	---	光源光纖
33	---	偵測光纖
34	---	光源
35	---	光偵測器
40	---	IC控制器
41	---	濾波器
42	---	數位類比轉換器
43	---	脈衝寬度調變器
44	---	電源供應器
45	---	操作面板
50	---	電阻層
51	---	導電層
52	---	絕緣層
61	---	光阻層
62	---	光罩
100	---	整合型之生物分析晶片
101	---	微型加熱器
102	---	微型溫度感測器
103	---	電極
200	---	溫度控制系統

【發明之詳細說明】



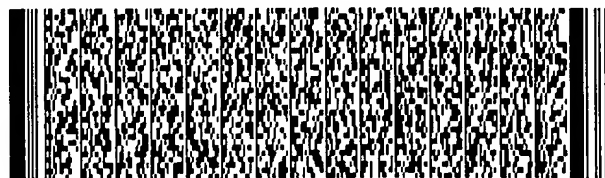
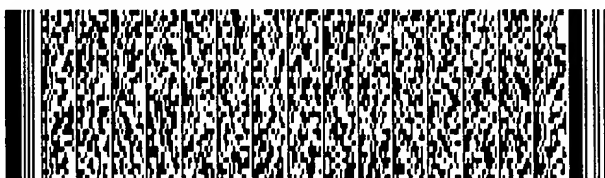
五、發明說明 (7)

本發明係有關一種整合型之生物分析晶片及其製造方法，其諸多優點與特徵將從下述詳細說明並配合圖式做進一步的瞭解。

請參圖一及圖二所示，本發明之整合型之生物分析晶片100，主要係由一晶片底板11、一晶片夾板12及一晶片上板13所構成，其整合之機構至少包含：一微型反應槽10，係裝置樣品以進行PCR反應之用；複數個微管道20，係分離前述複製後之樣品之用；及一光纖結構30，係作為偵測樣品訊號之用。前述微型反應槽10係透過一IC控制器（圖未顯示）控制反應時所需之溫度變化。

前述複數個微管道20係將毛細管電泳機制整合於晶片100上整合，以作為樣品分析之用，主要係包含：複數個微管道20；由孔洞21構成之液體儲存槽；及位於各微管道20末端之電極103，以構成一毛細管電泳分析裝置，並配合一電源供應器（圖未顯示）提供電壓以驅動樣品。前述微管道20之形狀可進行各種變化，例如：十字型微管道（圖一及圖二所示）或雙十字型…等。

如圖二所示，前述微型反應槽10係由建構於晶片底板11上層之微型加熱器101、微型溫度感測器102及電極103，並結合晶片夾板12及上板13上之孔洞21'所構成。前述微型加熱器101，係提供樣品加熱之用；前述微型溫度感測器102，係偵測微型反應槽10內樣品之溫度，而前述孔洞21'係作為將DNA樣本置入之反應槽。前述微型反應槽10之溫度控制係透過一IC控制器控制，其可外接或內建於



五、發明說明 (8)

晶片100上。

圖三係為圖二中虛線部分放大後之平面圖，由圖三即可清楚了解晶片底板11上之微型加熱器101、微型溫度感測器102及電極103之設計，其中電極103係對外連接以形成電氣連接。圖三中虛線部分未塗佈絕緣層，以便樣本可與電極103直接接觸，提供導電之用。

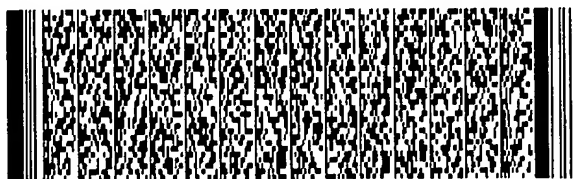
前述微型反應槽10之製造方法如圖四(A)至圖四(B)所示，至少包含下列步驟：如圖四(A)所示，提供晶片底板11；沉積金屬(例如：鉑/鉻)於前述晶片底板11上作為電阻層50，該電阻層50係分別形成如前述圖二所示之微型加熱器101、微型溫度感測器102及電極103；如圖四(B)所示，沉積金屬(例如：金/鉻)於前述晶片底板11及電阻層50上作為導電層51，以連結電源；如圖四(C)所示，塗佈絕緣層52於前述晶片底板11、電阻層50及導電層51上，用以隔離樣品與電阻層50及導電層51，避免短路。

前述晶片底板11係可為玻璃、石英或高分子材料，例如：壓克力(PMMA)、聚碳酸酯(PC)或聚二甲矽氧烷(PDMS)。

前述形成電阻層50之金屬，例如：Pt / Cr或Pt / Ti，較佳係為Pt / Cr。

前述形成導電層51之金屬，例如：Au / Cr、Au / Ti、Ag / Cr、Ag / Ti、Al / Cr或Al / Ti，較佳係為Au / Cr。

前述沉積金屬之方法係可使用蒸鍍沉積法、濺鍍沉積



五、發明說明 (9)

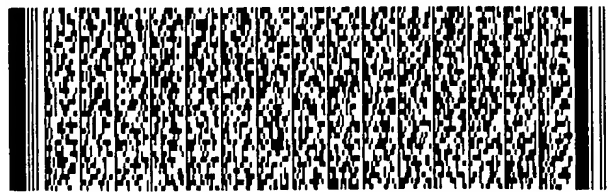
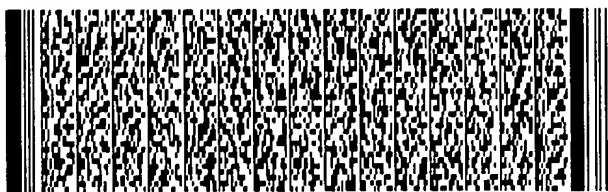
法或其他類似之方法。

前述絕緣層52為介電絕緣層，係使用生物相容性材料，例如：聚亞醯胺 (Polyimide) 或鐵氟龍 (Teflon)，較佳係為聚亞醯胺。

首先，於晶片底板11上沉積前述微型加熱器101、微型溫度感測器102及電極103係由電阻層構成，且前述電阻層係由金屬所製成，例如：Pt/Cr或Pt/Ti，但不限於上述組合。

接下來參考圖五，係本發明之整合型之生物分析晶片100中微型反應槽10之溫度控制系統200方塊圖。此溫度控制系統200主要之操作方式如下：首先將樣品置於微型反應槽10內，之後藉由IC控制器40處理經由微型溫度感測器102產生之訊號，並對微型加熱器101進行控制，產生固定或不同特定溫度變化。該溫度係由微型溫度感測器102量測溫度並將訊號傳送至IC控制器40，透過IC控制器40內預先燒錄的溫度變化模式，將可依據此溫度訊號進行對微型加熱器101電壓脈衝的控制，使微行反應槽內10之樣品溫度依設定模式進行變化，以進行各種生化反應。前述IC控制器40之電源係由電源供應器44提供，並透過IC控制器40，提供微型加熱器101及微型溫度感測器102電源。

前述IC控制器40主要包含：一濾波器(filter)41，係過濾微型溫度感測器輸出訊號，以降低雜訊值，提高信號/雜訊 (S/N) 比值；一類比/數位訊號轉換器(ADC)42，係將類比訊號轉換為數位訊號；及一脈衝寬度調變器



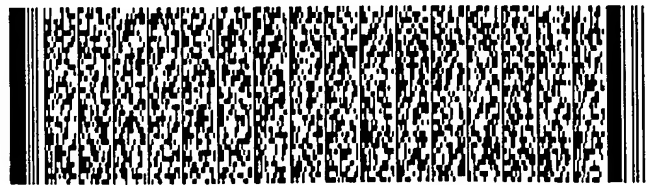
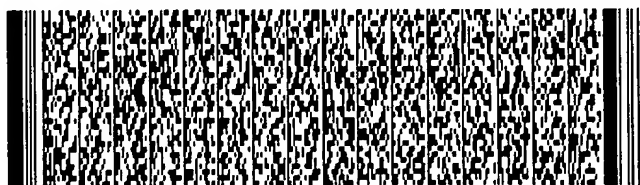
五、發明說明 (10)

(PWM)43係作為判讀溫度訊號，以調變微形加熱器101電源脈衝寬度來控制溫度；且前述IC控制器40係由一外部連接之操作面板45控制，以輸入溫度及時間參數等資料。

利用前述微型反應槽10並配合IC控制器40及電源供應器44，即可成為複製DNA之技術中所須之PCR反應系統。

如圖六所示，本發明晶片上之光纖結構30主要係先於晶片100上製成一光纖通道31，再將光纖32、33伸入光纖通道31中，即製成前述光纖結構30。前述晶片100上光纖通道31之位置及光纖32、33之定位係經設計，以免除傳統複雜之光學定位程序，其製成方法詳述於後。前述光纖係可分為光源光纖32及偵測光纖33，光源光纖32係連結光源34（例如：雷射），可將特定光線射入微管道20，可使DNA樣品產生螢光反應；之後，再由偵測光纖33所連結之光偵測器35，量測不同時間通過光纖段的DNA片段之螢光強度。透過此整合於晶片100上之光纖結構30，可免除傳統光學對位繁瑣之步驟及大幅降低偵測單元之費用，並可提供即時準確之線上偵測。

前述光源光纖32及偵測光纖33係為多模光纖(multi-mode fiber)或單模光纖(single-mode fiber)。本發明之另一目的係提供一種整合型之生物分析晶片100之製造方法，至少包含下列步驟：提供一晶片底板11；沉積金屬於前述晶片底板上作為電阻層50，作為微型加熱器101、微型溫度感測器102及電極103；沉積金屬於前述晶片底板11上作為導電層51；塗佈絕緣層52於前述晶片底板



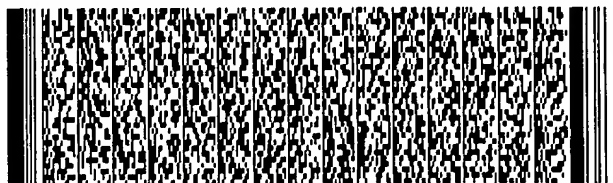
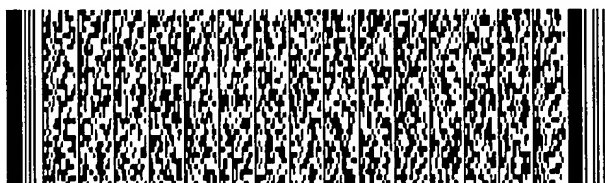
五、發明說明 (11)

11、電阻層50及導電層51之表面；提供一晶片夾板12及晶片上板13，於其上分別蝕刻微管道20及光纖通道31於前述晶片夾板12及晶片上板13；在前述晶片上板13及夾板12上對應晶片底板上電極103及微型反應槽10之位置鑽孔，形成孔洞21、21'，分別作為液體導入、流出及放置DNA樣本之用；之後，將蝕刻及鑽孔後之晶片夾板12及上板13接合以形成微管道20及光纖通道31，接下來將光源光纖31及偵測光纖32分別伸入光纖通道31中，並黏著劑將光纖固定於其中，最後，將其上已製成各微型加熱器101、微型溫度感測器102及電極103結構之晶片底板11結合於前述晶片夾板12之下方，3即可製成本發明之整合型生物分析晶片100。

前述結合晶片上板13、夾板12及底板11之方法係可使用光聚合膠、壓克力膠...等材料達成。

圖七係顯示本發明之微管道20及光纖通道31之製造方法示意圖（微管道20及光纖通道31之相對位置並非對應晶片100上之設計），主要係包含下列步驟：如圖七（A）所示，首先提供一晶片夾材12，於其上塗佈一光阻層61（例如：AZ4620光阻），並利用一設計之光罩62進行光刻

（Lithography）之步驟；之後，如圖七（B）所示，進行光阻顯影（PR developing）之步驟；接下來如圖七（C）所示，進行玻璃蝕刻（Glass etching）之步驟，將晶片夾板12蝕刻預定大小之微管道20及光纖通道31（例如：寬70 μm 、深20 μm ）；之後，如圖七（D）所示，進行光阻



五、發明說明 (12)

剝除 (PR stripping) 步驟，將殘餘之光阻清除；接下來，提供一晶片上板13並重複前述圖七 (A) 至圖七 (D) 之步驟，之後，如圖七 (E) 所示，將蝕刻後之晶片上板13及晶片夾板12對位並接合，即可至成本發明晶片100上之微管道20及光纖通道31；最後，將光纖31 (或32) 放入光纖通道31中，並利用真空吸引方式填充黏著劑以固定光纖31 (或32) 於光纖通道31中，形成本發明之光纖結構30，如圖七 (F) 所示。

本發明之特點將透過下列實施例加以詳細介紹。

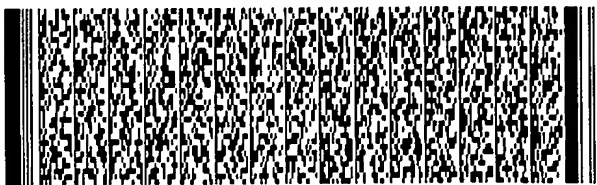
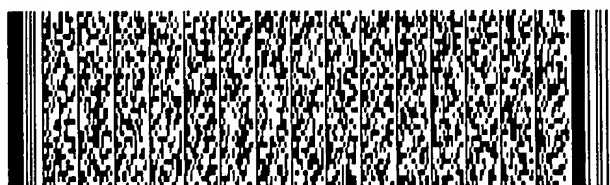
【較佳實施例】

溫度感測器之性能測試

本實施例係使用如圖一所示之整合型生物分析晶片100並配合IC控制器及電源供應器進行試驗，結果如圖八所示，係顯示本發明之溫度感測器性能曲線圖，其顯示電阻值與溫度變化為一線性關係，其斜率 (電阻溫度係數) 為 $0.00315/^{\circ}\text{C}$ ，因此，在PCR溫度操作範圍內可提供準確的溫度訊號。

PCR溫度循環測試

圖九係顯示本發明之PCR溫度循環曲線，結果顯示，當樣品體積為900 nL，溫度上升速率為 $20^{\circ}\text{C}/\text{sec}$ ，溫度下降速率為 $10^{\circ}\text{C}/\text{sec}$ ，平均使用功率為1.24 W。本發明之微型反應槽中之微型加熱器可於短時間內昇溫及降溫，且溫度準確度為 $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$ ，並透過IC控制器中事先設定之溫控程式，可精確地控制微型反應槽中進行PCR反應時之



五、發明說明 (13)

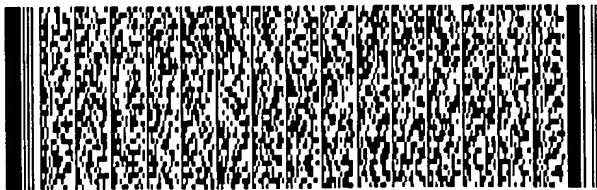
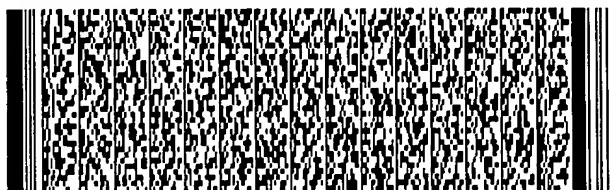
溫度變化。

DNA 樣本之PCR反應及電泳分離

本發明之實施例係使用HTR6為引子，其長度為248bps，PCR樣本內共包含DNA 300nL、HTR6 36nL、緩衝液90nL、 Mg^{++} 54nL、dNTP 72 nL、Taq 6 nL及水342nL，混合成為總體積為900 nL的PCR樣本，置入晶片中之微型反應槽中，施以適當密封效果後，進行歷時15分鐘的32次PCR溫度循環，其DNA複製量即可達到供後續電泳分析之最少量。

將前述經PCR反應後放大之DNA樣本，利用晶片中電極建立電位產生電滲透流驅動DNA樣本進入微管道中進行分離，電泳分離之注射電壓為1.2 kV，分離電壓為2.0 kV，分離時間為兩分鐘，之後，於微管道後段藉由整合於晶片上之光纖結構偵測樣本訊號。偵測過程係經由光纖結構中光源光纖，將激發光源為波長632.8 nm之He-Ne雷射光引入，並透過偵測光纖將偵測到的螢光反應連結到光偵測器，進行線上即時螢光檢測分析。圖十係為分離經PCR反應複製後之DNA電泳分析圖，從圖上可知本發明以較短的PCR溫度循環時間即可達到DNA複製效果，並可即時導入微管道中進行電泳檢測分析，且配合整合於晶片上之光纖結構進行線上即時偵測。

利用本發明之整合型之生物分析晶片，所需之樣品量極少，為傳統PCR溫度循環器之二十分之一以下，對極少量之樣品亦可進行PCR複製，並可對複製後的DNA立即進行



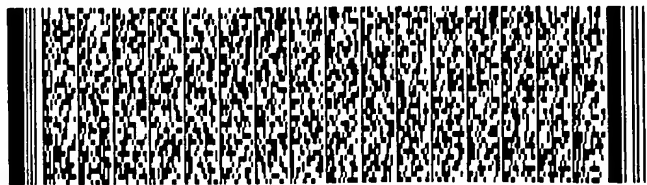
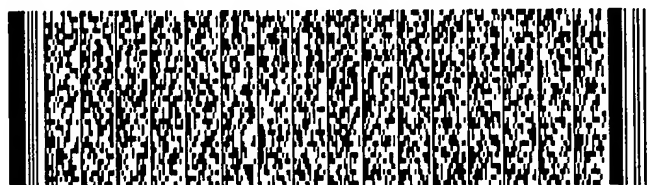
五、發明說明 (14)

生醫檢測分析。

以上所舉之本發明之實施例只要不脫離本發明之要旨，可進行種種晶片上設計之變更，其保護範圍由以下之申請專利範圍所界定。

【發明之功效】

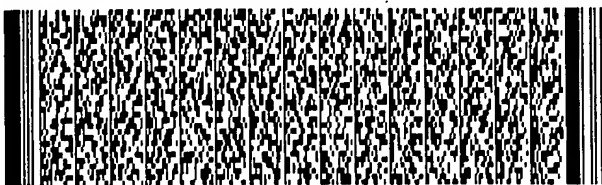
本發明係提供一種整合型之生物分析晶片及其製造方法，相較於習知之技術，其優點如下：1、本發明係可快速、簡單、可靠地製作一整合微型反應槽、微管道及光纖結構之生物分析晶片，其製程完全由生物相容性材料直接形成，不需使用任何昂貴之化學氣相沉積或電漿蝕刻設備，僅需標準光刻顯影、金屬薄膜沉積、化學濕式蝕刻及鑽孔步驟，輔以極為高可靠度之熔接接合技術則完成本發明之前述晶片。2、本發明係以相同金屬同時蒸鍍於晶片底板上而形成微型溫度感測器、微型加熱器及電極，簡化金屬沉積步驟。3、本發明所需之樣品量極少，因此，對極少量之樣本亦可進行各種生化反應。4、本發明之微型加熱器與溫度感測器皆置於微型反應槽內，可得即時的溫度量測值，並進行精確的溫度控制。5、本發明採用自然冷卻方式，不需加裝任何散熱裝置即可達到 $10^{\circ}\text{C}/\text{sec}$ 之溫度下降率，可降低材料成本、消耗功率及溫度循環時間。6、本發明晶片上之反應槽溫度上升及下降速率極大，可有效降低反應中的調溫等待時間。7、本發明係將光纖結構整合於晶片中，因此操作時不需任何之光學對位機構，免除體積龐大且昂貴之光學設備，並以廉價之光源



五、發明說明 (15)

(例如：發光二極體或半導體雷射)作為檢測光源，配合微小化之光偵測單元可將整個檢測裝置體積大幅縮小，並製作成可攜式檢測設備。8、本發明之裝置可與電腦整合檢測系統，將量測訊號即時以電腦處理，進行即時檢測之功能及資料之分析。9、本發明將PCR與毛細管電泳裝置整合於同一晶片之上，將可避免操作中樣本的浪費，並大幅減少操作時間。

綜上所述，本發明可廣泛被利用於生化分析、醫療檢測、刑事鑑定等各種分析領域，以增進人類社會之福祉。



圖式簡單說明

圖一係本發明之整合型之生物分析晶片立體示意圖。

圖二係本發明之整合型之生物分析晶片之晶片上板、夾板及底板之立體分解圖。

圖三係圖二之虛線部分放大後平面圖。

圖四(A)至圖四(C)係本發明晶片上之微型反應槽之製程方法流程圖。

圖五係本發明之微型反應槽之溫度控制系統方塊圖。

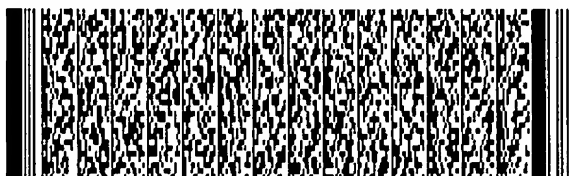
圖六係本發明晶片上之光纖結構偵測系統平面示意圖。

圖七(A)至圖七(F)係本發明晶片上之微管道及光纖結構之製造方法流程圖。

圖八係本發明晶片上之溫度感測器性能曲線圖。

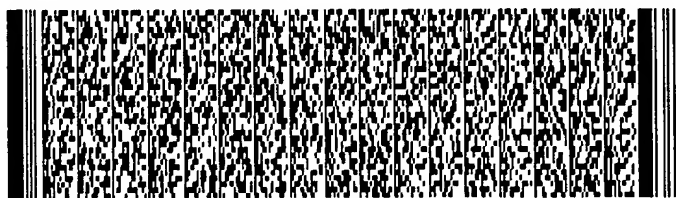
圖九係本發明微型反應槽之PCR溫度循環曲線圖。

圖十係利用本發明之整合型生物分析晶片檢測DNA樣本之電泳圖譜。



六、申請專利範圍

1. 一種整合型之生物分析晶片，至少包含：
一微型反應槽，係裝置樣品以進行PCR反應之用；
複數個微管道，係分離前述複製後之樣品之用；及
一光纖結構，係作為偵測樣品訊號之用。
2. 如申請專利範圍第1項所述之整合型之生物分析晶片，
其中前述微型反應槽係藉由一IC控制器控制其溫度變化。
3. 如申請專利範圍第1項所述之整合型之生物分析晶片，
其中前述微型反應槽至少包含：一微型加熱器，係提供
樣品加熱之用；及一微型溫度感測器，係偵測微型反應
槽內樣品之溫度。
4. 如申請專利範圍第1項所述之整合型之生物分析晶片，
其中前述微型加熱器及微型溫度感測器係由電阻層構
成。
5. 如申請專利範圍第4項所述之整合型之生物分析晶片，
其中前述電阻層係由Pt/Cr或Pt/Ti所製成。
6. 如申請專利範圍第1項所述之整合型之生物分析晶片，
其中前述微型反應槽進一步包含：一絕緣層，係隔離樣
品與微型加熱器及微型溫度感測器，以避免短路；及一
導電層，係作為電氣連接之用。
7. 如申請專利範圍第6項所述之整合型之生物分析晶片，
其中前述絕緣層係為聚亞醯胺、鐵氟龍或其他類似功能
之材質。
8. 如申請專利範圍第6項所述之整合型之生物分析晶片，



六、申請專利範圍

其中前述導電層係由Au / Cr、Au / Ti、Ag / Cr、Ag / Ti、Al / Cr 或 Al / Ti等金屬組合所製成。

9. 如申請專利範圍第8項所述之整合型之生物分析晶片，其中前述金屬組合較佳係為Au / Cr。
10. 如申請專利範圍第2項所述之整合型之生物分析晶片，其中前述IC控制器主要包含：一濾波器，係過濾微型溫度感測器輸出之訊號，以降低雜訊值，提高信號/雜訊比值；一類比/數位訊號轉換器係將類比訊號轉換為數位訊號；及一脈衝寬度調變器，係作為判讀溫度訊號，以調變微型加熱器電源脈衝寬度來控制溫度。
11. 如申請專利範圍第10項所述之整合型之生物分析晶片，其中前述IC控制器係由一外部連接之操作面板控制。
12. 如申請專利範圍第1項所述之整合型之生物分析晶片，其係藉由一電源供應器提供電滲透流之驅動電壓及前述IC控制器之電源。
13. 如申請專利範圍第2項所述之整合型之生物分析晶片，其中前述IC控制器係可整合或外接於晶片底板上。
14. 如申請專利範圍第13項所述之整合型之生物分析晶片，其中前述晶片底板材料係可為玻璃、石英或高分子材料。
15. 如申請專利範圍第14項所述之整合型之生物分析晶片，其中前述高分子材料係可為壓克力、聚碳酸酯或聚二甲矽氧烷。



六、申請專利範圍

16. 如申請專利範圍第1項所述之整合型之生物分析晶片，其中前述

光纖結構至少包含：一光纖通道及光纖。

17. 如申請專利範圍第16項所述之整合型之生物分析晶片，其中前述光纖包括：一光源光纖及一偵測光纖。

18. 如申請專利範圍第17項所述之整合型之生物分析晶片，其中前述光源光纖係連接一雷射光源，而偵測光纖則連接光偵測器。

19. 如申請專利範圍第17項所述之整合型之生物分析晶片，前述光源光纖及偵測光纖係可為多模光纖或單模光纖。

20. 一種整合型之生物分析晶片之製造方法，至少包含下列步驟：

提供一晶片底板；

沉積金屬於前述晶片底板上作為電阻層；

沉積金屬於前述晶片底板上作為導電層；

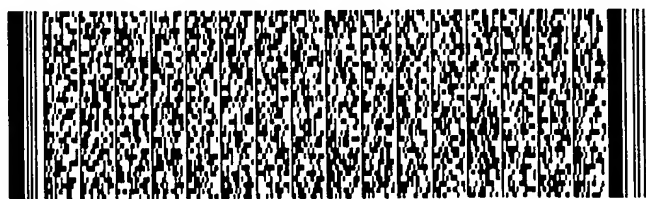
塗佈絕緣層於前述晶片底板、電阻層及導電層之表面；

提供一晶片夾板及一晶片上板；

蝕刻微管道及光纖通道於前述晶片夾板及晶片上板；

在前述晶片上板及夾板之特定位置鑽孔作為液體導入及流出之用；

接合前述晶片夾板及晶片上板，形成微管道及光纖



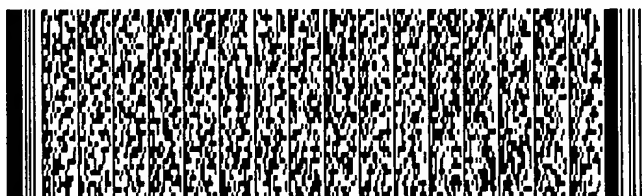
六、申請專利範圍

通道；

將光纖放入前述光纖通道中並固定；及

將晶片底板結合於前述已接合之晶片夾板下方，即可製成整合型生物分析晶片。

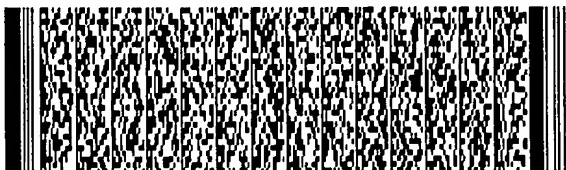
21. 如申請專利範圍第20項所述之整合型之生物分析晶片之製造方法，前述晶片上板、晶片夾板及晶片底板之材質係可為玻璃、石英或高分子材料。
22. 如申請專利範圍第21項所述之整合型之生物分析晶片之製造方法，其中前述高分子材料係可為壓克力、聚碳酸酯或聚二甲矽氧烷。
23. 如申請專利範圍第20項所述之整合型之生物分析晶片之製造方法，其中前述沉積金屬之方法係可使用蒸鍍法或濺鍍法。
24. 如申請專利範圍第20項所述之整合型之生物分析晶片之製造方法，前述電阻層係作為微型加熱器、微型溫度感測器及電極之用。
25. 如申請專利範圍第20項所述之整合型之生物分析晶片之製造方法，其中前述電阻層之金屬係可為Pt / Cr或Pt / Ti。
26. 如申請專利範圍第20項所述之整合型之生物分析晶片之製造方法，其中前述電極層係作為微管道進行電泳電滲透流之電壓連結。
27. 如申請專利範圍第20項所述之整合型之生物分析晶片之製造方法，其中前述導電層之金屬係可為Au / Cr、



六、申請專利範圍

Au / Ti、Ag / Cr、Ag / Ti、Al / Cr 或 Al / Ti。

28. 如申請專利範圍第20項所述之整合型之生物分析晶片之製造方法，其中前述絕緣層係為聚亞醯胺、鐵氟龍或其他類似功能之材質。
29. 如申請專利範圍第20項所述之整合型之生物分析晶片之製造方法，其中前述蝕刻方法係可使用濕式蝕刻法或乾式蝕刻法。
30. 如申請專利範圍第20項所述之整合型之生物分析晶片之製造方法，其中前述電阻層係作為微型加熱器、微型溫度感測器及電極之用。
31. 如申請專利範圍第20項所述之整合型之生物分析晶片之製造方法，其中前述光纖係為單模光纖或多模光纖。
32. 如申請專利範圍第31項所述之整合型之生物分析晶片之製造方法，其中前述光纖較佳係為多模光纖。



第 1/25 頁



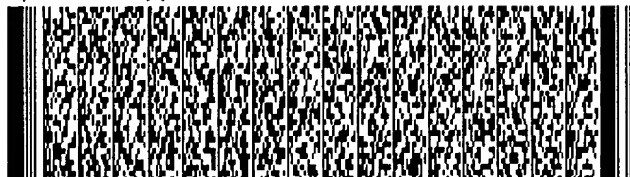
第 2/25 頁



第 3/25 頁



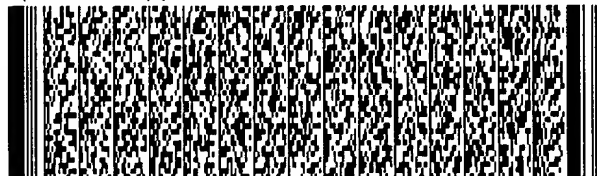
第 5/25 頁



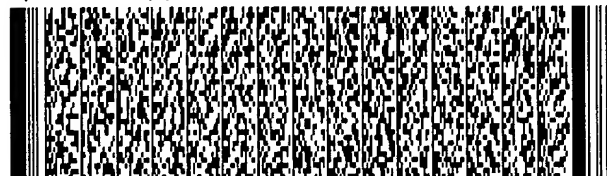
第 5/25 頁



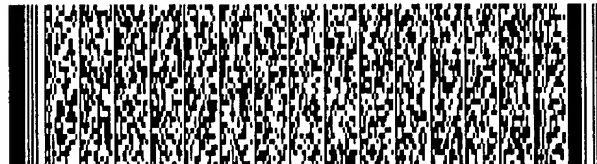
第 6/25 頁



第 6/25 頁



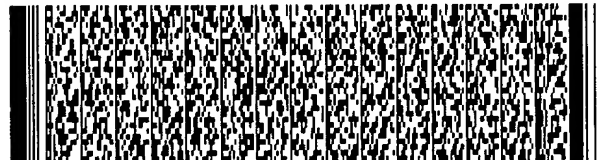
第 7/25 頁



第 7/25 頁



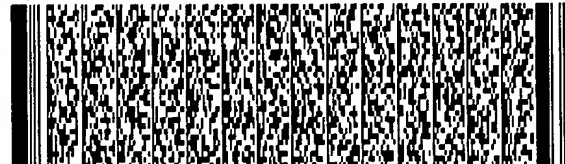
第 8/25 頁



第 8/25 頁



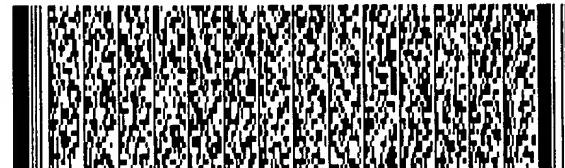
第 9/25 頁



第 9/25 頁



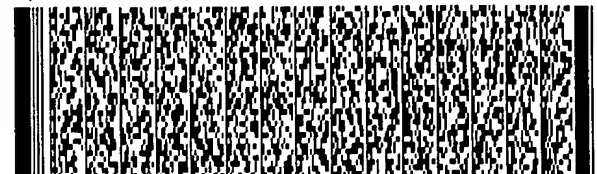
第 10/25 頁



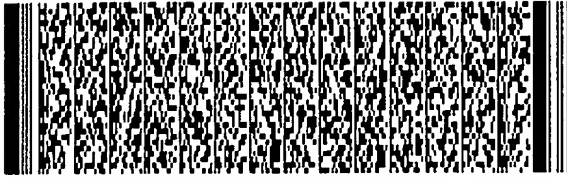
第 11/25 頁



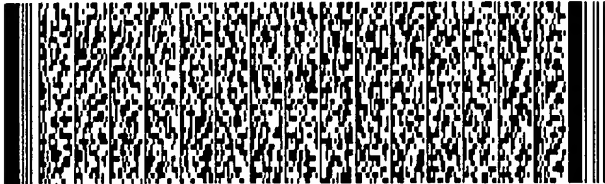
第 11/25 頁



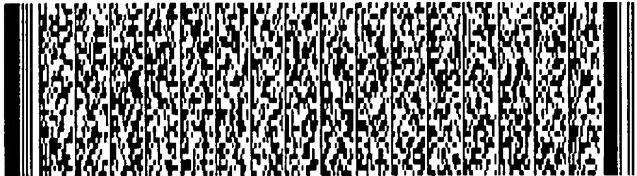
第 12/25 頁



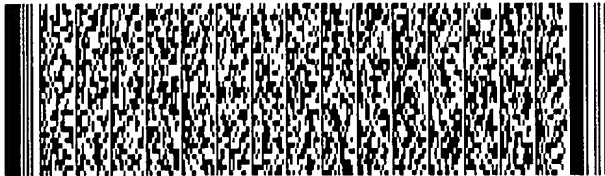
第 13/25 頁



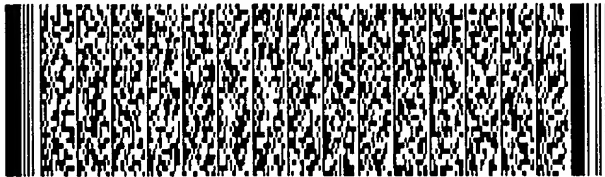
第 14/25 頁



第 15/25 頁



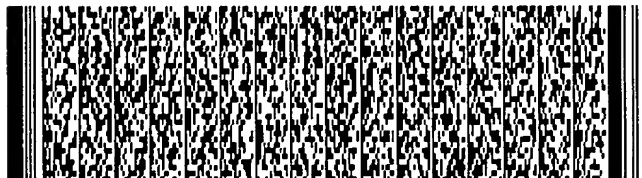
第 16/25 頁



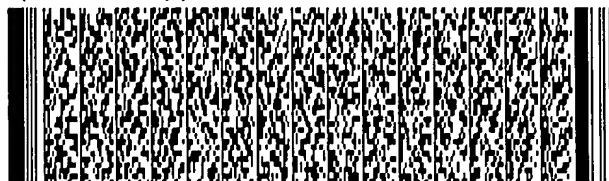
第 17/25 頁



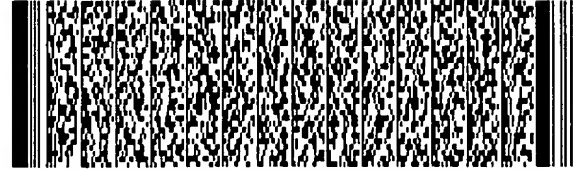
第 18/25 頁



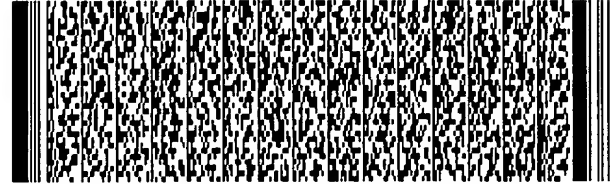
第 19/25 頁



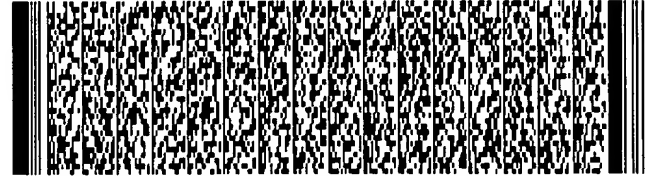
第 12/25 頁



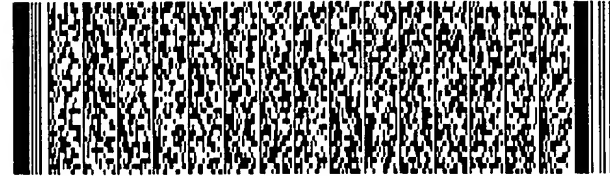
第 13/25 頁



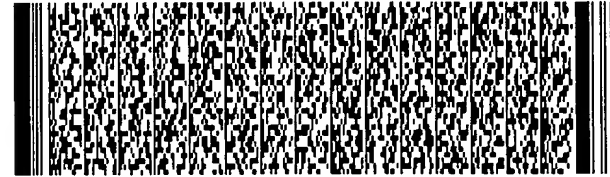
第 14/25 頁



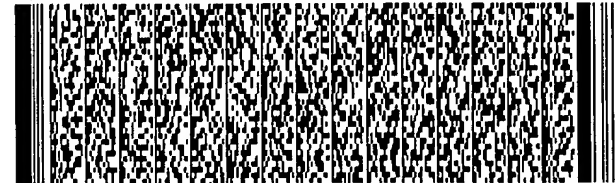
第 15/25 頁



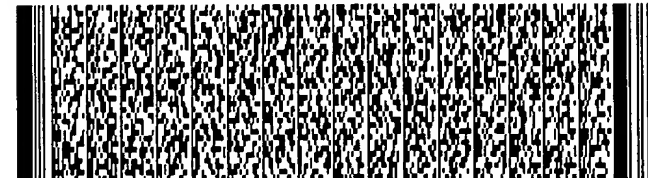
第 16/25 頁



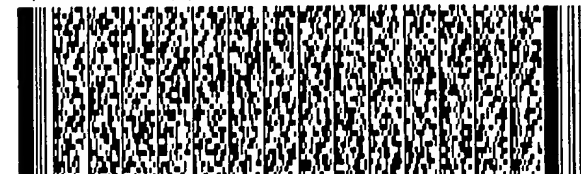
第 17/25 頁



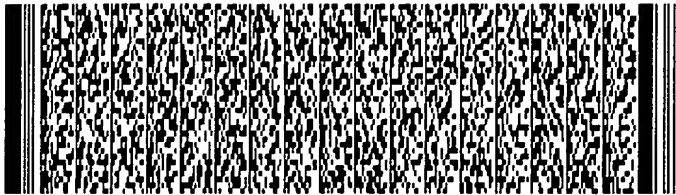
第 18/25 頁



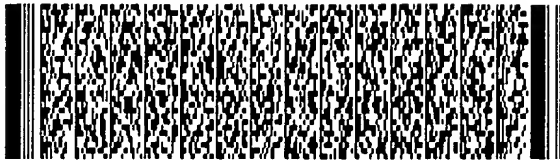
第 20/25 頁



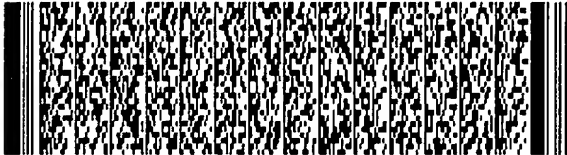
第 21/25 頁



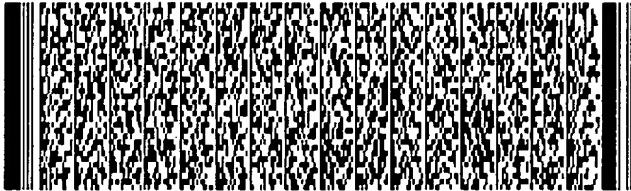
第 22/25 頁



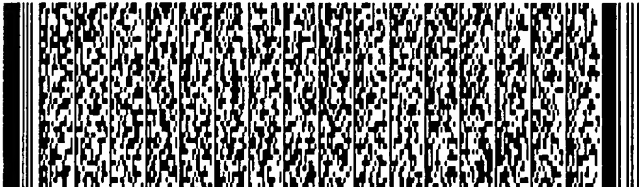
第 22/25 頁



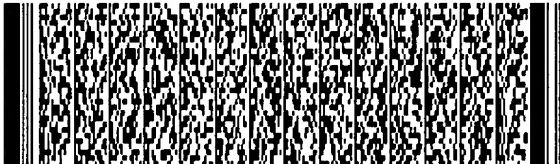
第 23/25 頁



第 24/25 頁



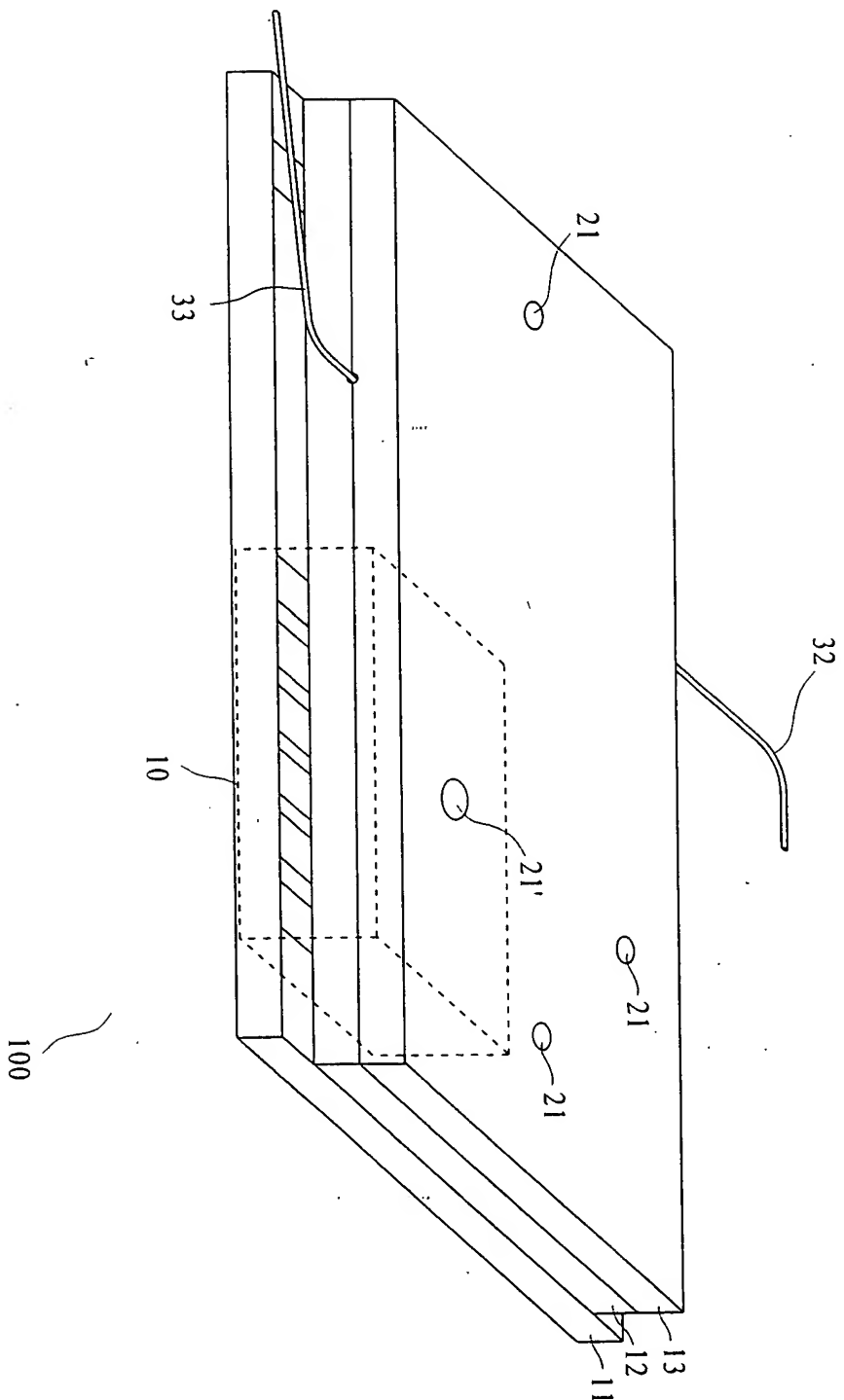
第 25/25 頁



中文造字申請單

專利名稱：整合型之生物分析晶片及其製造方法

[illegible]



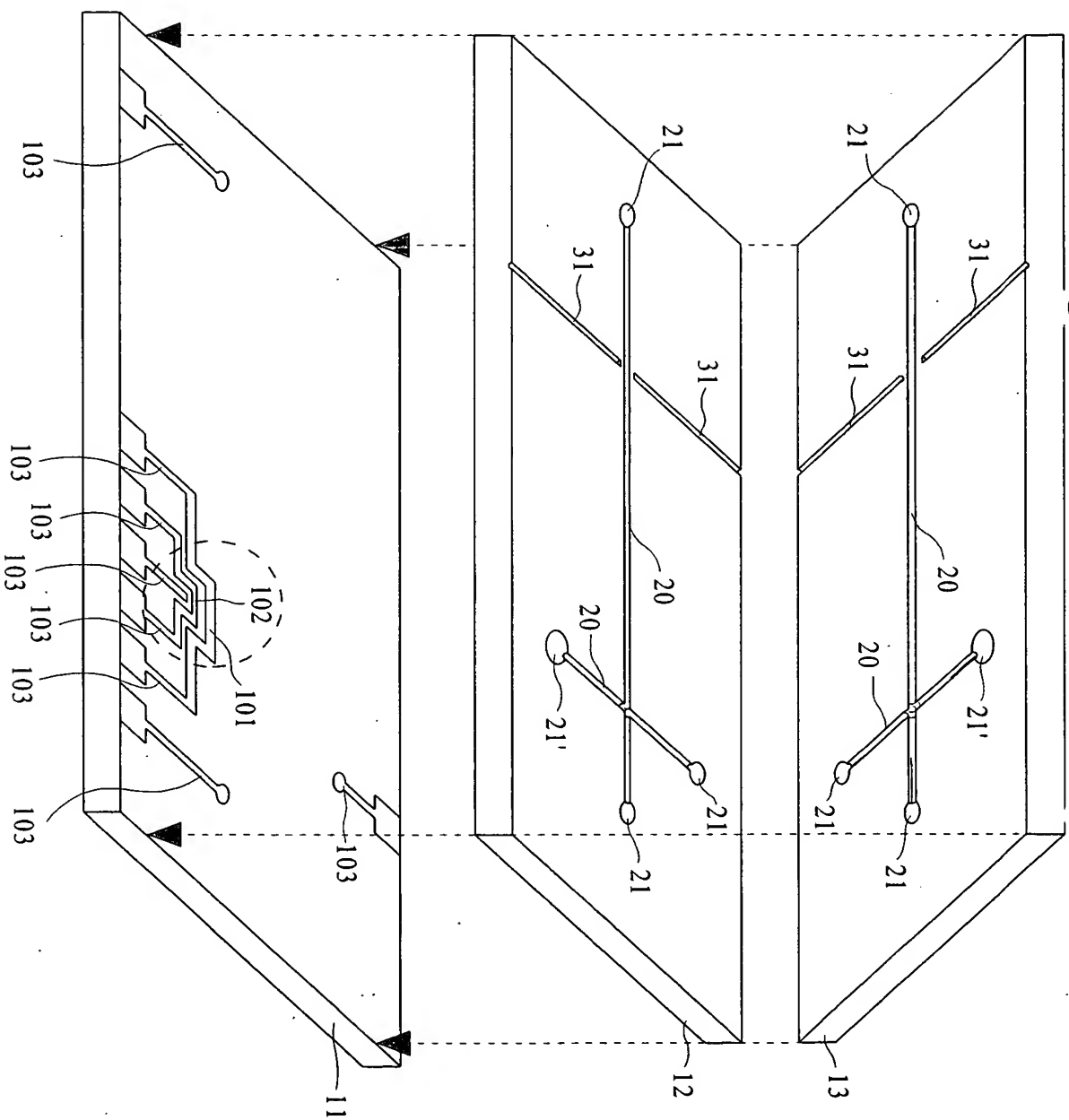


圖 二

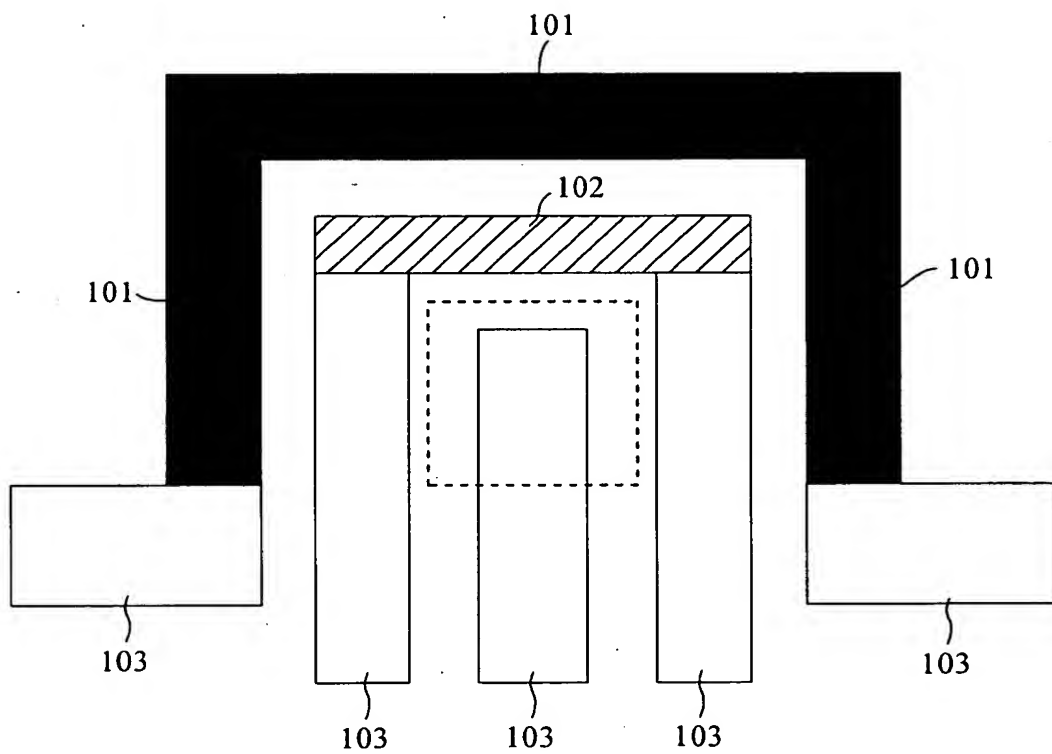
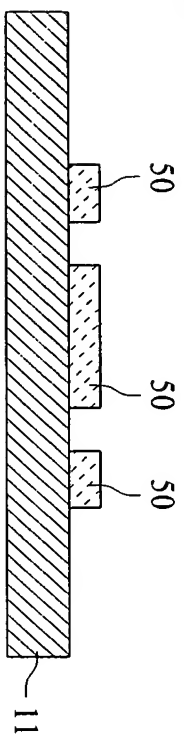
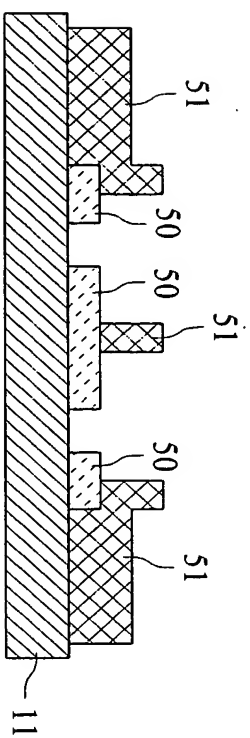


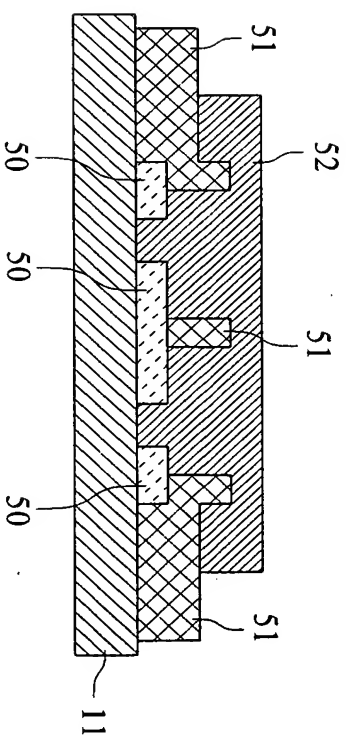
圖 三



(A) 沉積電阻層



(B) 沉積導電層



(C) 塗佈絕緣層

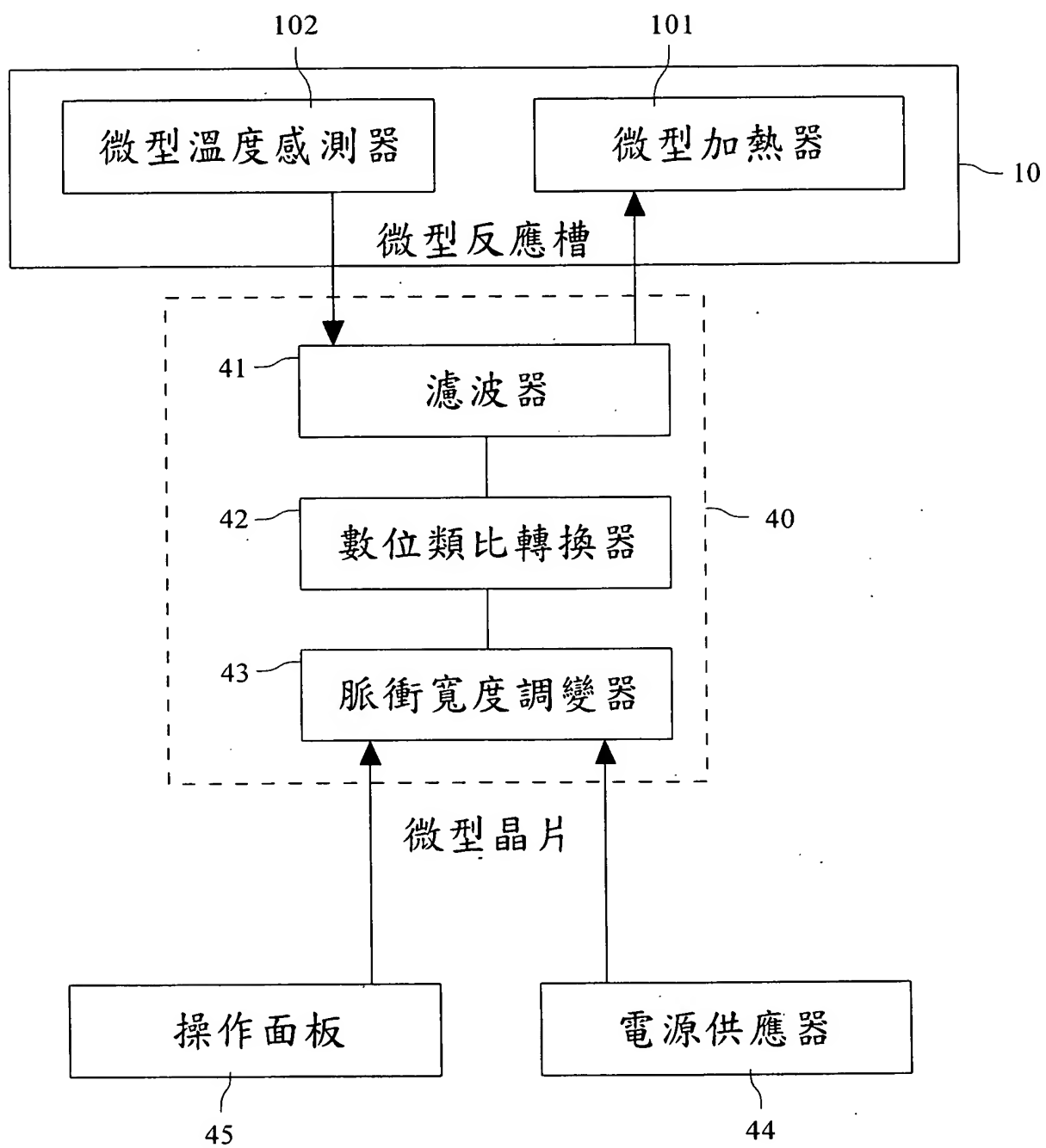


圖 五

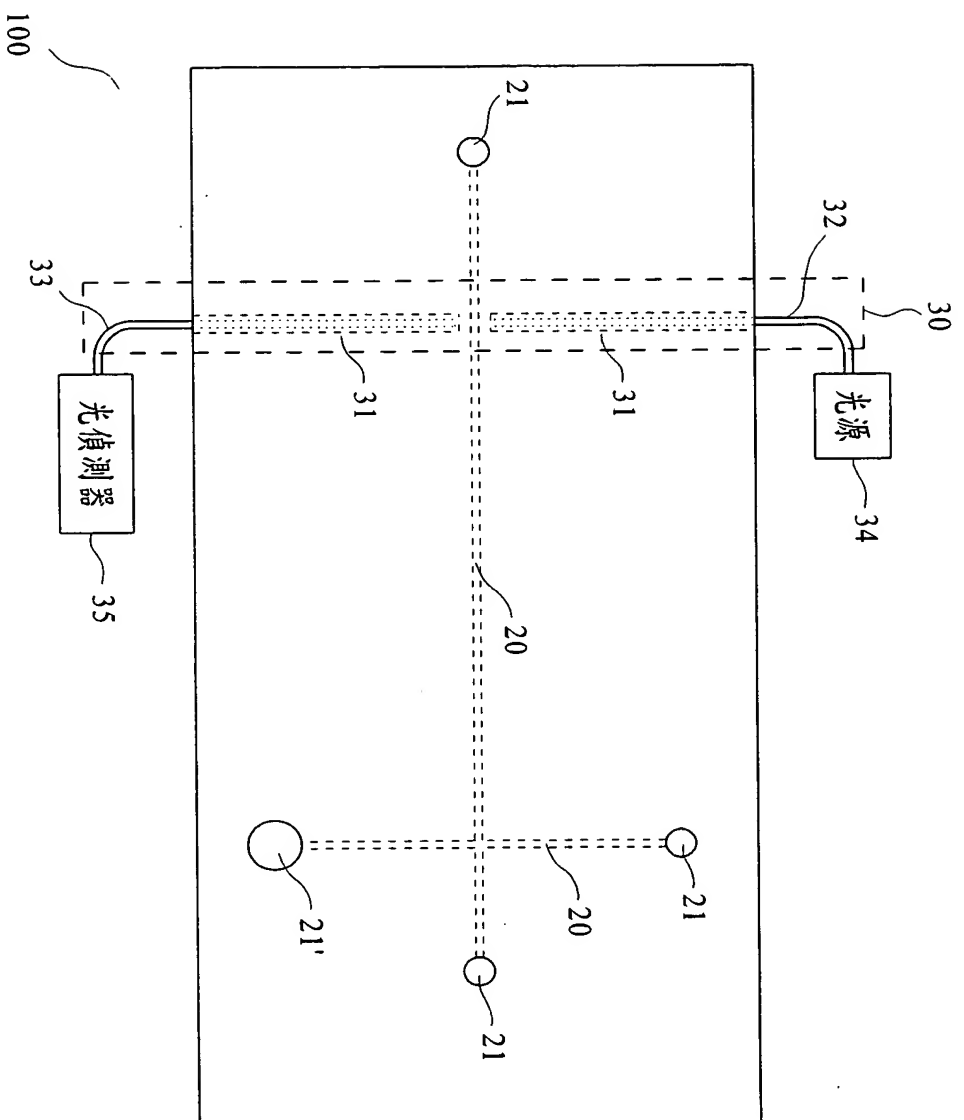


圖 六

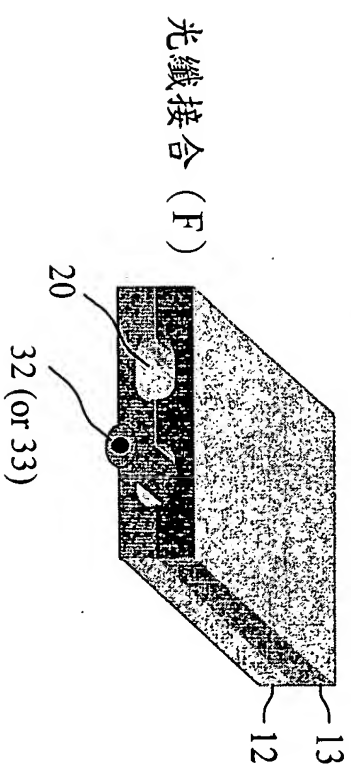
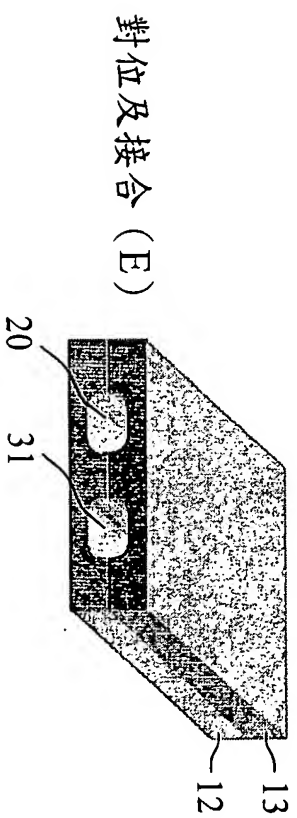
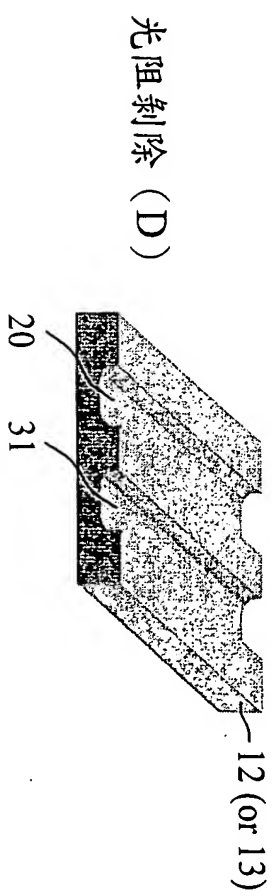
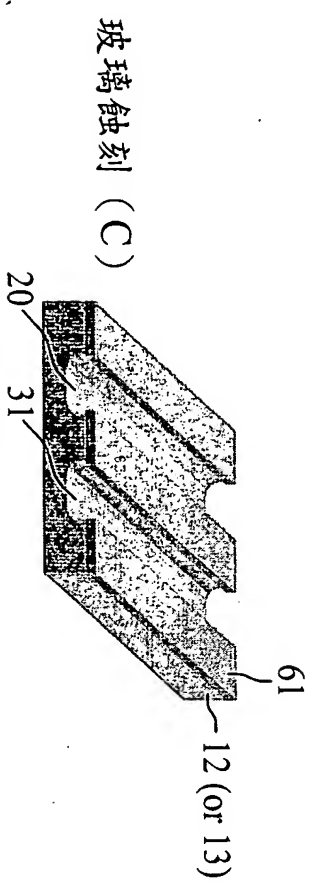
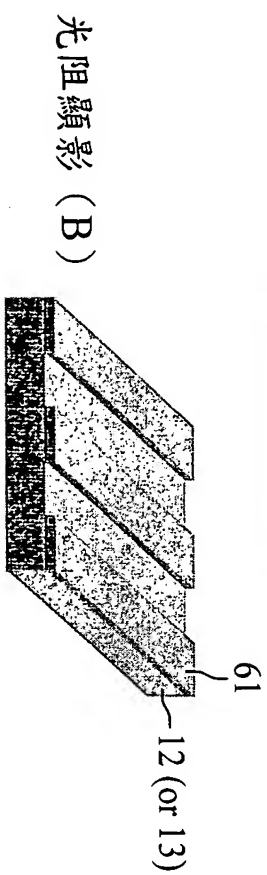
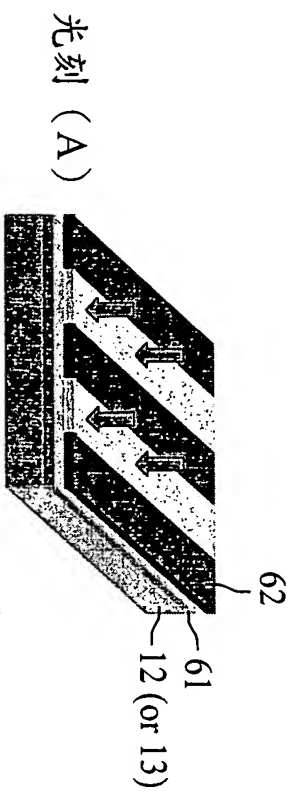


圖 七

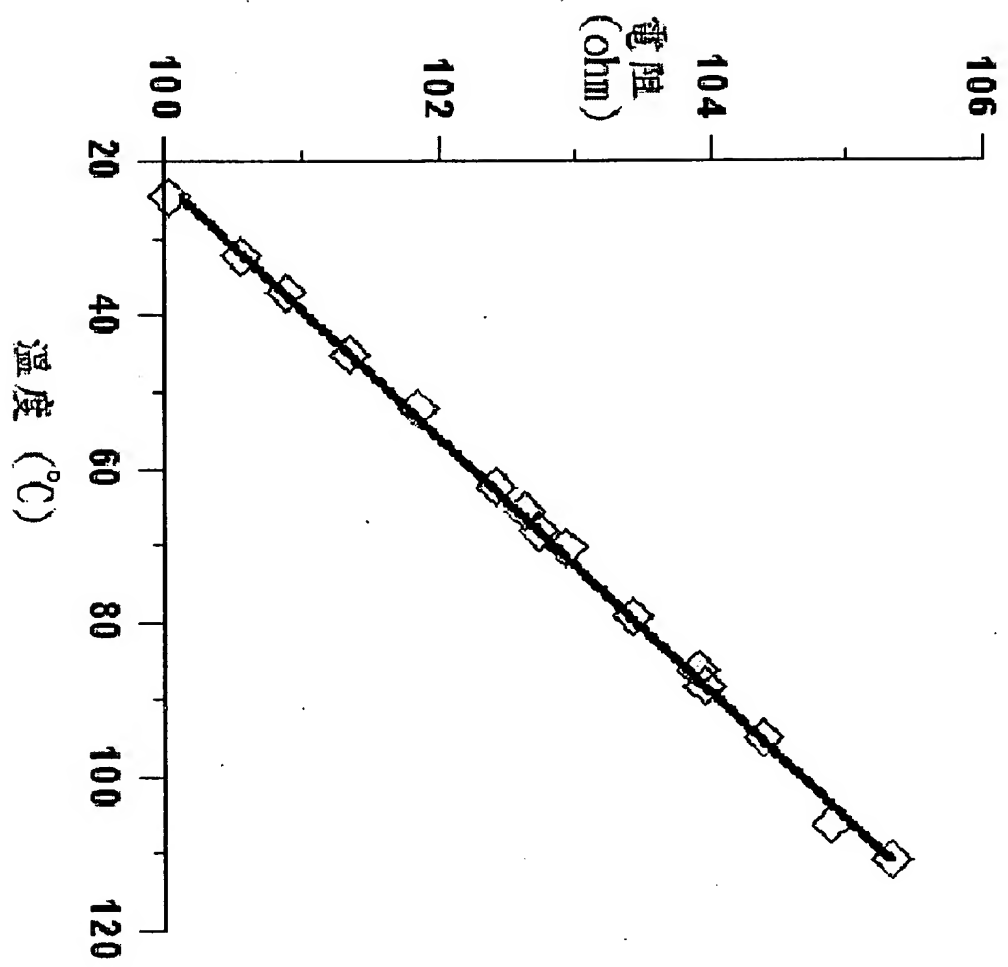


圖 八

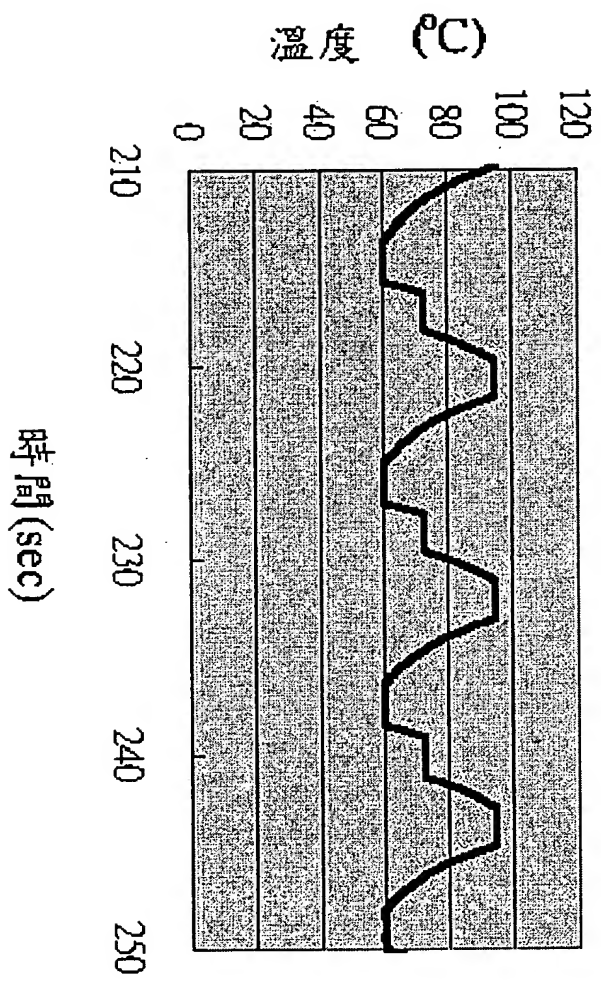
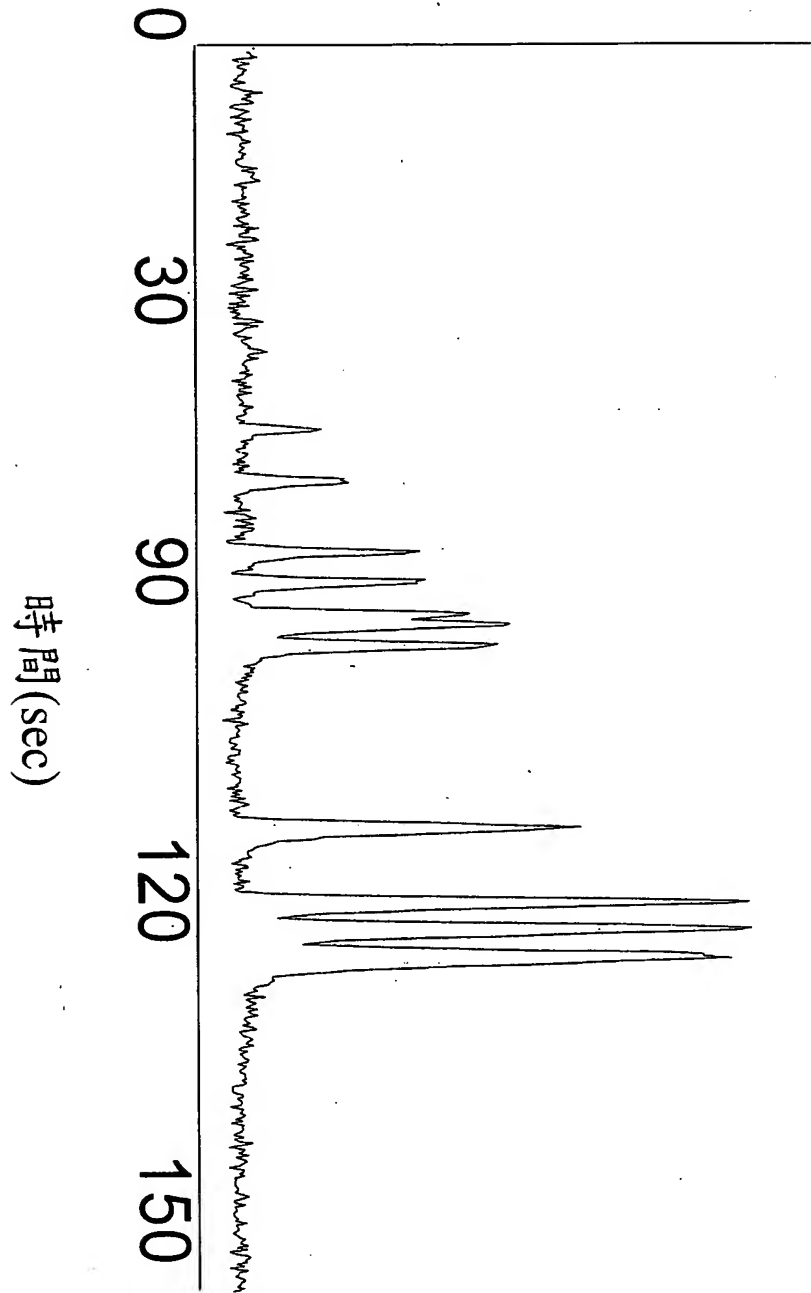


圖 九

螢光強度 (絕對座標)



圖十